

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie
Abteilung Urologie
Leiter: Prof. Dr. med. C.F. Rothauge
am Klinikum der Justus - Liebig - Universität Gießen

**Über die Beeinflussung der kristallinen
Oxalatausscheidung im 24 - Stunden - Harn
durch Magnesiumgabe**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin der
Justus - Liebig - Universität Gießen

Vorgelegt von
Marie - Julie Roy
aus Port-au-Prince/Haiti

Gießen 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie
Abteilung Urologie
Leiter: Prof. Dr. med. C.F. Rothauge
am Klinikum der Justus - Liebig - Universität Gießen

**Über die Beeinflussung der kristallinen
Oxalatausscheidung im 24 - Stunden - Harn
durch Magnesiumgabe**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin der
Justus - Liebig - Universität Gießen

Vorgelegt von
Marie - Julie Roy
aus Port-au-Prince/Haiti

Gießen 1980

Dekan:

Professor Dr. Ringleb

1. Berichterstatter:

Professor Dr. C.F. Rothauge

2. Berichterstatter:

Professor Dr. Gundlach



Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Harnsteinpathogenese</u>	3
1. Formale Genese	3
2. Kausale Genese	4
III. <u>Therapie und Prophylaxe der Urolithiasis</u>	6
1. Möglichkeiten der Harnsteinanalyse	6
2. Häufigkeitsverteilung der Harnsteine	8
3. Allgemeine Maßnahmen zur Harnsteinprophylaxe	8
4. Spezielle Prophylaxe des Kalziumoxalatsteinleidens	9
IV. <u>Methodik</u>	11
1. Das Patientengut	11
2. Versuchsanordnung	12
3. Harnsiebungsmethode	13
V. <u>Ergebnisse</u>	22
1. Statistische Berechnungen	22
2. Ergebnisse des Kurzzeitversuchs	22
A. Auswertung der Ergebnisse	25
3. Ergebnisse des Langzeitversuchs	34
A. Auswertung der Ergebnisse	36
VI. <u>Diskussion</u>	43
VII. <u>Zusammenfassung</u>	45
VIII. <u>Literaturverzeichnis</u>	46

I. Einleitung

Die Harnsteinbildung ist ein komplexer Vorgang, dessen Pathogenese bis heute noch nicht vollständig geklärt ist.

Unter den vielen Theorien der formalen Steingenese hat sich die Kristallisationstheorie (HELLER, MORITZ, ASCHOFF) immer mehr in den Vordergrund geschoben.

Die Kristallisationstheorie besagt, daß die Steinbildung primär mit der Ausfällung von Harnsalzen beginnt, die erst durch das Anlagern von Eiweißkolloiden des Harns zum Konkrement werden. Der Grad der Übersättigung des Urins und somit die Konzentration an steinbildenden Ionen (Ca, Oxalat, Phosphat) ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Kristallbildung.

In dieser Arbeit soll im Hinblick auf die Fragestellung nun zur kausalen und formalen Genese von Calciumoxalatsteinen Stellung genommen werden.

Beim Calciumoxalat besteht keine Beziehung zwischen Harn-pH und Löslichkeit. Neben dem Übersättigungsgrad kommt den Kristallisationshemmkörpern bzw. Lösungsvermittlern (Mg, Zitrat und Phosphationen) eine wichtige Rolle zu. Diese wirken, indem sie mit den in einer übersättigten Lösung vorhandenen Salzen leicht lösliche Komplexsalze eingehen und sie damit in Lösung halten.

Unter diesen lyotropen Substanzen steht das Magnesium an erster Stelle. Störungen des Magnesium-Stoffwechsels wurden oft in der Pathogenese der Harnsteinkrankheit erwähnt. Die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet scheinen diejenigen von KLEMPERER (1902), GUILLAUMIN (1931) und HAMMARSTEN (1937) zu sein. KLEMPERER machte als erster auf die Wirkung des Magnesiums bei Oxalatsteinbildung aufmerksam. Aber erst nach den grundlegenden Experimenten von HAMMARSTEN und vielen weiteren wurde es als Prophylaktikum bei Oxalatlithiasis eingesetzt. Magnesium hat eine ausgeprägte litholytische Wirkung.

Es bildet mit dem extrem schwer löslichen Calciumoxalat ein leicht lösliches Doppelsalz und ist dadurch in der Lage, die kristalline Ausfällung des Calciumoxalats in den Harnwegen einzuschränken. Dadurch kann man die Löslichkeit von Calciumoxalat im Harn um das 20-fache erhöhen (BARAT, BROSIG, DULCE). Entsprechend fanden AMTHOR und HASSELBACHER (1964) bei Oxalatsteinträgern gegenüber Gesunden eine Hypomagnesiurie, die TERHORST (1971) bei 30% seiner Steinpazienten bestätigen konnte. Von besonderer Bedeutung ist aber die Beziehung zwischen Calcium- und Magnesium-Harnausscheidung. Dies läßt sich in Form eines Quotienten ausdrücken. Die Verschiebung dieses Quotienten zu ungunsten der Magnesiurie hat man in Verbindung gesetzt zu der Bildung von Calciumoxalatsteinen. Zur überschlagsmäßigen Erfassung der Kristallisationsneigung wird in der Praxis der Ca/Mg-Quotient bestimmt.

Nach übereinstimmenden Forschungsergebnissen gilt ein Ca/Mg-Quotient unter 2,5 als normal, Werte über 3,0 werden als pathologisch angesehen und sind Zeichen einer erhöhten Steinrezidivgefahr. (TERHORST, B. u. LUTZEYER, W. 1972)

Durch die Kompensation lithogener Stoffwechsellagen - unter anderem durch die Magnesium-Substitutionstherapie - ist es in den letzten Jahren gelungen, die Steinrezidivquote von über 50% auf unter 20% zu senken (LUTZEYER 1976).

Wir hatten uns daher die Aufgabe gestellt, durch Verwendung der Harnsiebungsmethode (Urinsieb nach v. SENGBUSCH und TIMMERMANN) die Kristallinoxalatausscheidung im 24-Stunden-Harn von Oxalatsteinträgern im Vergleich zu gesunden Personen zu ermitteln und zu prüfen, ob durch Magnesium-Gabe der Gehalt des Harns an Kristallinoxalaten signifikant vermindert werden kann.

II. Harnsteinpathogenese

Das Harnsteinleiden ist so alt wie die Menschheit selbst. Nieren- und Blasensteine wurden schon in Mumien Ägyptens aus der Zeit um 4800 v.Chr. nachgewiesen und sind als Leiden aus dem indischen Schrifttum seit 3000 - 2000 v.Chr. bekannt. Das Harnsteinleiden scheint im letzten Jahrzehnt erneut erheblich zuzunehmen. Dies hängt sicherlich mit der Steigerung des Lebensstandards zusammen.

Heute ist die Urolithiasis eine der häufigsten Erkrankungen des Harntraktes, vergleichbar dem Diabetes mellitus, als Volkskrankheit anzusehen. In der Bundesrepublik Deutschland ist mit etwa 0,1 Millionen potentiellen Steinkranken zu rechnen. Die Morbidität des Harnsteinleidens liegt in Westeuropa bei etwa 1,5 pro mille. Diese Zahlen verdeutlichen die Wichtigkeit der Prophylaxe und Metaphylaxe. Eine wirkungsvolle medikamentöse Therapie bzw. Prophylaxe der Urolithiasis setzen die Kenntnis der formalen und kausalen Steingenes voraus.

1. Formale Genese:

Man nimmt heute an, daß für die Oxalatsteinbildung das Zusammentreffen mehrerer Faktoren notwendig ist:

- a) Überhöhter Sättigungsgrad des Urins in lithogenen Substanzen infolge Mehrausscheidung von Endprodukten des normalen und pathologischen Stoffwechsels. (Hyperkalzurie, Hyperoxalurie und Hyperurikosurie).
- b) Ein Mangel an inhibitorischer Aktivität des Urins durch Minderausscheidung kristalloider Lösungsvermittler. Solche Lösungsvermittler sind Magnesiumionen, Pyrophosphat und Zitronensäure.

- c) Eine Zunahme der Harnkonzentration durch ungewohnte Dehydratation, z.B. Steinwellen in den heißen Sommermonaten.
- d) Der Aussalzeffekt im Sinne der Bildung von Calcium, oxalatkristallen bei höheren Harnsäurekonzentrationen des Urins trotz Normokalzurie.

2. Kausale Genese

Über die der Steinbildung zugrundeliegende Ursache ist noch weniger bekannt als über ihren direkten Entstehungsmechanismus. So ist zum Beispiel nicht geklärt, weshalb in bestimmten Gebieten der Welt die Urolithiasis wesentlich häufiger auftritt als in anderen benachbarten Gegenden.

Solche Steinregionen sind Ägypten, Saudi-Arabien, Nordwestindien, Südchina, Balkanländer u.a..

Die kausalen Faktoren der Harnsteinbildung müssen nicht in der Niere liegen, Es gibt zahlreiche prä- aber auch postrenale Ursachen der Urolithiasis (Abb.1).

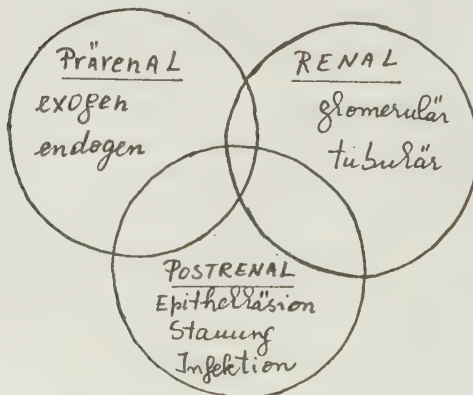


Abb. 1: Faktoren der Harnsteinpathogenese (ALKEN)

Ein typisches Beispiel für einen prärenalen Faktor der Steinbildung ist der Hyperparathyreoidismus. Die vermehrte Kalziumausscheidung mit dem Urin führt zur Entwicklung kalziumhaltiger Steine. Der kalziumhaltige Nierenstein tritt außerdem bei folgenden Krankheitsbildern als Symptom auf:

die idiopathische Hyperkalzurie, der sekundäre Hyperparathyreoidismus infolge chronischer Nierenkrankungen, die renale tubuläre Azidose, die Immobilisationsosteoporose und die Sarkoidose.

Ein renaler Faktor der Steingenese findet sich bei den Zystinsteinen. Sie beruhen auf einer tubulären Rückresorptionsstörung für Zystin. Postrenale Faktoren der Harnsteinpathogenese sind die Harnstauung (Stenose, Prostatahypertrophie) und die bakterielle Infektion. Sie spielt nur bei der Entwicklung der Phosphatsteine eine Rolle infolge der Alkalisierung des Urins durch ureasespaltende Bakterien wie *Proteus* und *Pseudomonas aeruginosa*.

III. Therapie und Prophylaxe der Urolithiasis

Die Entfernung des Harnsteines durch Steinabtreibungsversuche (Spasmoanalgesie unterstützt durch Diuresesteigerung und körperliche Bewegungen (Treppenhüpfen, Seilspringen), Auflösung (Harnsäure- und Zystinsteine), Schlingenextraktion nach ZEISS oder Operation ist auch heute noch vielfach die einzig erfolgversprechende Behandlungsform. Mit der Entfernung des Konkrements wird bekanntlich nur ein Symptom beseitigt, nicht aber die Ursache des Leidens. Die Therapie der Urolithiasis darf sich daher nicht allein auf die operative oder instrumentelle Steinentfernung beschränken, sondern soll in gleicher Weise auf lokal und allgemein prädisponierende Faktoren abgestellt sein.

Nephrolithiasis stellt eine chronische Erkrankung des Gesamtorganismus dar und bedarf daher einer langjährigen Behandlung. Durch eine gezielte Rezidivprophylaxe kann die hohe Steinrezidivquote von etwa 50% auf unter 20% gesenkt werden. Die exakte Analyse des spontan abgegangenen oder operativ entfernten Steines ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine sinnvolle Therapie und Rezidivprophylaxe. Sie hat nach KOLLWITZ die meisten Erkenntnisse für die Harnsteinpathogenese gebracht. Aus der Zusammensetzung und dem Aufbau des Konkrements ergeben sich spezielle Richtlinien für die medikamentösen Behandlungsmaßnahmen.

1. Möglichkeiten der Harnsteinanalyse

Grundsätzlich kann man heute zwischen zwei Methoden der Analyse unterscheiden:

a) Physikalische Methoden

- 1) Röntgendiffraktometrie
- 2) Polarisationsmikroskopie

- 3) Infrarotspektroskopie
- 4) Differential-Thermoanalyse
- 5) Differential-Thermogravimetrie.

b) Chemische Methoden

- 1) Qualitative Analyse
- 2) Quantitative Analyse

Zu a) Von den physikalischen Methoden hat sich in letzter Zeit besonders die Röntgendiffraktometrie bei den Untersuchungen von Harnsteinen durchgesetzt, da praktisch alle Konkreme kristalline Strukturen aufweisen.

Die Polarisationsmikroskopie dient vorwiegend der genauen quantitativen Bestimmungen der strukturellen Steinzusammensetzung, ihrer Genese und der Bestimmung von Akzessorien (geringe Beimengungen seltener Mineralien).

Die beiden anderen aufgeführten Methoden werden in der Praxis der Harnsteinanalyse nur selten angewendet.

Zu b) Die chemische Analyse dient allein der Untersuchung der stofflichen Zusammensetzung, kann aber keine Aussagen über Aufbau und Genese eines Steines machen.

Diese Art der Analyse wird deshalb heute allgemein als unzureichend abgelehnt.

2. Häufigkeitsverteilung der Harnsteine

Aufgrund ihrer Löslichkeit, chemischen Zusammensetzung und Häufigkeit werden die Steine in Bezug auf oral medikamentöse Therapie und Prophylaxe in vier Gruppen unterteilt: (prozentuale Häufigkeitsverteilung nach MAY, P. und SCHINDLER, E., 1974)

- a) Calciumoxalatsteine (Whewellit, Whedellit)
extrem schwerlösliche Konkreme 50 - 60%
- b) Harnsäuresteine (Urat)
in schwach saurem Urin löslich 20 - 25%
- c) Phosphatsteine (Apatit, Struvit)
in saurem Urin löslich 15 - 20%
- d) Zystinsteine
in alkalischem Urin löslich 1 - 3%

Die Vielfalt der die Steinbildung auslösenden Faktoren zwingt zu einem kombinierten prophylaktischen Vorgehen.

3. Allgemeine Maßnahmen zur Harnsteinprophylaxe unabhängig von der Steinart

- a) Die primäre Maßnahme zur Verhinderung einer Steinbildung ist eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme (2-3 Liter pro Tag), so daß täglich eine Diurese von über 2 Liter Urin gewährleistet ist. Das spezifische Gewicht sollte unter 1015 gehalten werden, da bei dieser Harnkonzentration eine Auskristallisation der Harnsalze fast unmöglich ist.

- b) Ausschluß von eventuellen Harnwegsinfekten und deren gezielte langzeit-antibiotische Behandlung, da Bakterien durch Konglomeratbildung als Kristallisationskern dienen können.
- c) Diätvorschriften

4. Spezielle Prophylaxe des Calciumoxalatsteinleidens

Nach dem heutigen Stand der Harnsteinpathogenese ist es nicht möglich, ein Patentrezept zur Oxalatsteinprophylaxe zu geben. Entsprechend der multifaktoriellen Ätiologie soll variabel und nach den biochemischen Veränderungen behandelt werden.

- a) Verminderung der Zufuhr steinbildender Substanzen:
In dem komplexen Vorgang der Steinbildung spielen die mit der Nahrung aufgenommenen Mineralien eine gewisse Rolle. Von den Oxalatsteinträgern sind sowohl kalziumhaltige Nahrungsmittel wie Milch und Molkereiprodukte als auch die stark oxalathaltigen Nahrungsmittel wie Rhabarber, Spinat und Spargel zu vermeiden.
- b) Zufuhr kristalloider Lösungsvermittler:
Die Calciumkristallisation im Urin wird durch Gabe von Pyrophosphat oder Magnesium erschwert. Um die Pyrophosphatausscheidung im Harn zu erhöhen, muß man bei der peroralen Applikation Orthophosphat (Reducto^R) verordnen. (VAHLENSIECK, W., 1978, MAY, P. und SCHINDLER, E., 1974).
Wegen der besseren Verträglichkeit wird die orale Magnesiumzufuhr (Biomagnesium^R) zur Prophylaxe der Oxalatsteine immer mehr bevorzugt. Es ist bewiesen, daß bei 4% der Rezidivoxalatsteinträgern eine absolute und bei 15% eine relative Hypomagnesiurie besteht. (EISEN, M. u. ALTROCK, K. 1974)

c) Gabe von Allopurinol:

Die Wirkung beruht auf dem Prinzip des Antiaussalzeffektes, da bei 50 - 60% der Oxalatsteinpatienten eine Hyperurikämie festzustellen ist.

(VAHLENSIECK, W.)

Neuerdings findet es sogar eine breitere Anwendung, da es durch Verminderung der renalen Calciumausscheidung den Ca/Mg-Quotienten senkt. (GARKE, P. u. TERHORST, B., 1974)

IV. Methodik

1. Das Patientengut

Das Krankengut setzte sich aus 80 Personen zusammen. Wir untersuchten auf die zuvor erwähnte Fragestellung hin 40 anamnestisch oder klinisch "steinbelastete" Personen und als Vergleich 40 "organgesunde" Personen.

In die Untersuchungen (1975-1977) wurden sowohl stationäre als auch ambulante Patienten der Urologischen Abteilung der Universität Gießen einbezogen. Zunächst wurden alle spontan abgegangenen oder operativ entfernten Konkrementen nur chemisch analysiert und später zur genaueren Erfassung aller Bestandteile einer Röntgen-Diffraktometrie unterzogen. Zu unserer Untersuchung wurden dann die Kalziumoxalatsteinträger ausgewählt.

Im Hinblick auf die durchgeführten Versuchsreihen läßt sich dieses Gesamtkollektiv in zwei Gruppen einteilen:

- | | |
|-----------|--|
| Gruppe I | a) 30 stationäre Patienten mit erwiesenem Kalziumoxalatsteinleiden (15 Frauen, 15 Männer). |
| | b) Als Vergleichsgruppe 40 "organgesunde" Personen. (25 Frauen, 15 Männer). |
| Gruppe II | 10 ambulante Patienten mit bekannter Oxalatsteindiathese (7 Männer, 3 Frauen). |

2. Versuchsanordnung

Ein wesentliches Merkmal der Oxalatkristallausscheidung ist ihre völlige Unregelmäßigkeit. Daher kann man ihre Messung nicht auf eine einzelne Urinportion beschränken, sondern muß den gesamten 24-Stunden-Harn erfassen.

Alle Patienten wurde das sorgfältige Sammeln des 24-Stunden-Harns erklärt.

Um eine Aussage über die kristalline Kalziumoxalatausscheidung in einem 24-stündigen Zeitraum zu erhalten, wurde folgende Versuchsanordnung gewählt:

Bei den Patienten der Gruppe I wurde unter eingehender stationärer Kontrolle ein Kurzzeitversuch durchgeführt. Sie sammelten an 10 aufeinanderfolgenden Tagen den 24-Stunden-Harn. Die tägliche kristalline Kalziumoxalatausscheidung wurde mittels Harnsiebungsmethode und anschließender Kaliumpermanganometrie ermittelt.

Ab dem 6. Tag bekam jeder 3 x 2 Biomagnesin^R-Tabletten pro Tag. Unter dieser Therapie wurde 5 Tage lang die Oxalatkristallausscheidung im Harn gemessen.

Um die Wirkungsweise des Magnesiums genauer zu verfolgen, wurde mit Hilfe der Gruppe II ein Langzeitversuch unternommen. Diese Patienten mußten zunächst drei Tage lang ihren 24-Stunden-Urin sammeln, so daß man einen Leerwert haben konnte. Ab dem 4. Tag bekamen sie, wie die Gruppe I, täglich 3 x 2 Biomagnesin^R-Tabletten.

Sie wurden dann aufgefordert, nach einer einwöchigen Einnahme den Urin wieder 3 Tage lang zu sammeln. Unter anhaltender Therapie brachten sie nach Ablauf von 2 Wochen erneut den 24-Stunden-Harn von insgesamt vier Tagen.

3. Harnsiebungsmethode

Mit Hilfe der dreiteiligen Siebkombination (nacheinander 200, 120, 60 μ Porendurchmesser, Abb.2), wie sie von VON SENGBUSCH u. TIMMERMANN (Urol. internation. 4, 76-95, 1957) verwandt wurde, versuchten wir zunächst analog zu deren Untersuchungen die Menge kristalliner Mikrosteine des Calciumoxalates im Harn als eventuelle Vorstufe von Makrosteinen quantitativ unter dem Mikroskop zu bestimmen. Statt der von den genannten Autoren beschriebenen "briefumschlagförmigen" Calciumoxalatkristallen fanden wir lediglich weiße, fadenförmige mehr oder weniger verklumpte Gebilde, deren Zusammensetzung und Bedeutung wegen des damit verbundenen Aufwandes nicht geklärt werden konnte. (Abb.3)

Wir entschlossen uns daher, unter Beibehaltung des Siebvorganges zu einer chemischen Bestimmung des erhaltenen Sedimentes.

Zur Durchführung dieser Untersuchung ließen wir schwefelsäurefeste Filter verschiedener Porengröße (0,63 mm; 0,125 mm u. 0,200 mm; ϕ 10 cm) herstellen. (Abb.4)

Schon zu Beginn der Untersuchung erwies sich der kleinste Filter wegen häufig auftretender Verstopfung als unbrauchbar. Deshalb wurden alle Versuche mit dem 0,125 mm-Filter durchgeführt.

Bei jedem Patienten wurde vor dem Filtern die Urinmenge gemessen. Der Harn-pH wurde mittels Teststreifen (Combur-Test^R von Boehringer) bestimmt.

Das spezifische Gewicht wurde mit dem Urometer festgestellt. Dann wurde die gesamte 24-Stunden-Harnmenge der einzelnen Patienten gefiltert. Starke Verunreinigungen des Filters konnten mit 100%iger Essigsäure (Art. 90063/Merck) gelöst werden. Der getrocknete Filter mit dem Filtrationsrückstand wurde in

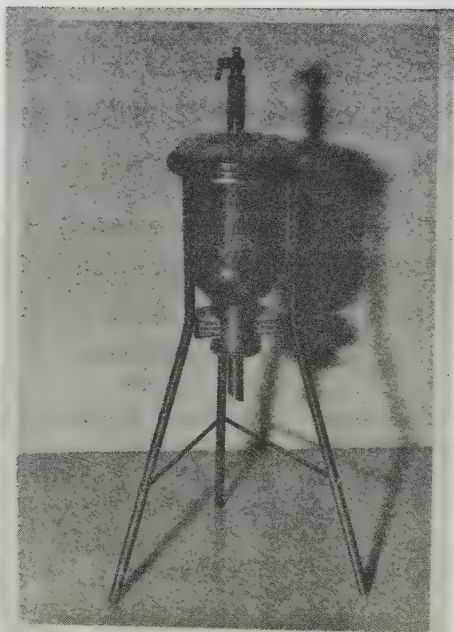


Abb. 2: Urinsieb nach v. Sengbusch-Timmermann
(1957)

2a) Übersicht



Abb. 2: Urinsieb nach v. Sengbusch-Timmermann
(1957)

2b) zerlegt



Abb. 3: weiße teils fadenförmige, teils verklumpte
Filterrückstände auf dem Urinsieb nach v.
Sengbusch und Timmermann

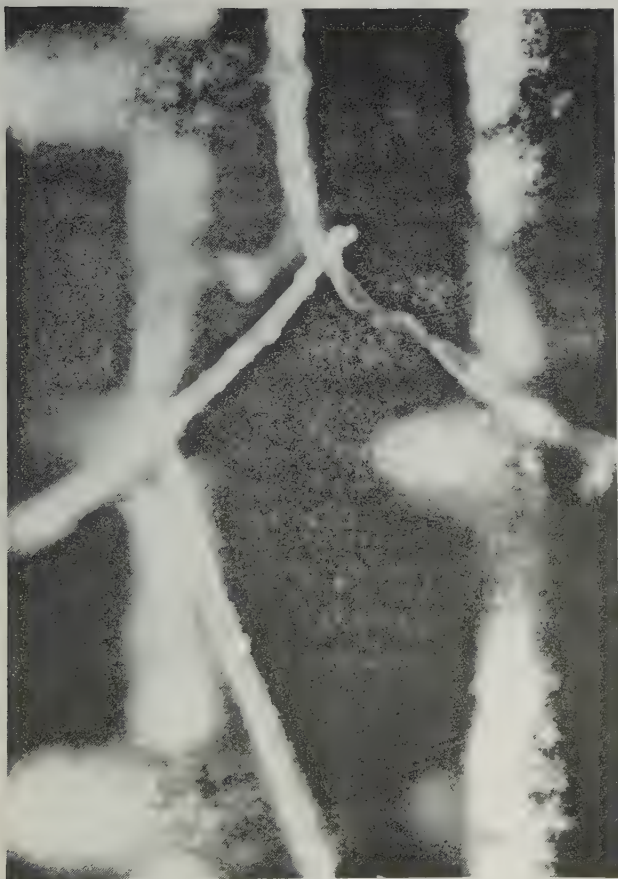


Abb. 3: weiße teils fadenförmige, teils verklumpte Filter-
rückstände auf dem Urinsieb nach v. Sengbusch
und Timmermann



Abb. 4: neu entwickelte schwefelsäurefeste Filter
verschiedener Porengröße

4a) Übersicht



Abb. 4: neu entwickelte schwefelsäurefeste Filter
verschiedener Porengröße

4b) zerlegt

200 ml 2N Schwefelsäure (hergestellt aus dem 1N Schwefelsäure-Titrisol durch Auffüllen mit 500 ml destilliertem Wasser Art. 9981/Merck) langsam erhitzt, bis die Lösung 80°C erreicht. Dadurch sollte das Oxalat gelöst werden, um es anschließend mit 0,1 N Kaliumpermanganatlösung (eingestellt gegen Oxalat Art. 9122/Merck) titrieren zu können. (Abb. 5). Die dazu verbrauchte KMnO_4 -Lösung wurde abgelesen und nach der logarithmischen Rechentafel von KÜSTER, THIEL und FISCHBECK mit dem Umrechnungsfaktor für $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 6,3033 multipliziert. Das daraus resultierende Ergebnis multipliziert mit dem Faktor 1,159 (rechnet Oxalsäure $\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ auf Calciumoxalat $\cdot \text{H}_2\text{O}$ (Whewellit) um) entspricht der Menge der kristallinen Kalziumoxalates in mg.

Die Filter wurden nach Gebrauch nacheinander einige Minuten mit Trichloräthylen Reinst (Art. 985/Merck), Aceton Reinst (Art. 13/Merck) und schließlich reichlich mit kaltem Wasser gespült.



Abb. 5: Titrationsapparat zur Kaliumpermanganometrie.

V. Ergebnisse

1. Statistische Berechnungen

Im allgemeinen wurden bei den Ergebnissen die Mittelwerte berechnet:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Danach errechneten wir die Standardabweichungen

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Bei dem Kurzzeitversuch wurde zur Auswertung die Varianzanalyse angewandt.

Die Ergebnisse des Langzeitversuchs wurden durch Regressionsanalyse ausgewertet.

2. Ergebnisse des Kurzzeitversuchs

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals Urinmenge in ml.

Vor der Behandlung Unter der Therapie mit Biomagnesin^R

Zeit Gruppe	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Oxalat- stein- träger	$\bar{X}=2210$ $\pm 1565,9$	$\bar{X}=1780$ $\pm 940,1$	$\bar{X}=2093,3$ $\pm 1305,4$	$\bar{X}=1973,3$ $\pm 1004,8$	$\bar{X}=2133,3$ ± 1087	$\bar{X}=2190$ $\pm 1064,9$	$\bar{X}=2056,7$ $\pm 1116,2$	$\bar{X}=2186,7$ $\pm 1040,1$	$\bar{X}=2320$ $\pm 1362,2$	$\bar{X}=2396,7$ $\pm 1086,1$
"organ- gesunde" Patienten	$\bar{X}=1880$ $\pm 1109,9$	$\bar{X}=1857,5$ $\pm 1381,5$	$\bar{X}=2065$ $\pm 1174,9$	$\bar{X}=2032,5$ ± 1106	$\bar{X}=1897,5$ $\pm 1070,5$	$\bar{X}=2117,5$ $\pm 1317,9$	$\bar{X}=1915$ $\pm 1161,9$	$\bar{X}=1777,5$ ± 1007	$\bar{X}=1717,5$ $\pm 893,5$	$\bar{X}=1935$ ± 1265

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals pH-Wert

Vor der Behandlung Unter der Therapie mit Biomagnesin^R

Zeit Gruppe	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Oxalat- stein- träger	$\bar{X}=6,2$ $\pm 0,9$	$\bar{X}=6,5$ $\pm 1,0$	$\bar{X}=6,3$ $\pm 1,0$	$\bar{X}=6,4$ $\pm 0,9$	$\bar{X}=6,4$ $\pm 0,9$	$\bar{X}=6,6$ $\pm 0,8$	$\bar{X}=6,5$ $\pm 0,9$	$\bar{X}=6,6$ $\pm 0,7$	$\bar{X}=6,4$ $\pm 0,8$	$\bar{X}=6,5$ $\pm 0,8$
"organ- gesunde" Patienten	$\bar{X}=6,1$ $\pm 0,8$	$\bar{X}=6,1$ $\pm 0,6$	$\bar{X}=6,2$ $\pm 0,8$	$\bar{X}=6,2$ $\pm 0,7$	$\bar{X}=6,3$ $\pm 0,7$	$\bar{X}=6,3$ $\pm 0,8$	$\bar{X}=6,3$ $\pm 0,7$	$\bar{X}=6,3$ $\pm 0,8$	$\bar{X}=6,3$ $\pm 0,7$	$\bar{X}=6,4$ $\pm 0,8$

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals Spezifisches Gewicht in kg/l

Vor der Behandlung

Unter der Therapie mit Biomagnesin^R

Zeit-Gruppe	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Oxalat-stein-träger	$\bar{X} = 1,0126$ + 1,0060	$\bar{X} = 1,0125$ + 1,0052	$\bar{X} = 1,0114$ + 1,0043	$\bar{X} = 1,0117$ + 1,0049	$\bar{X} = 1,0121$ + 1,0052	$\bar{X} = 1,0115$ + 1,0049	$\bar{X} = 1,0109$ + 1,0051	$\bar{X} = 1,0110$ + 1,0058	$\bar{X} = 1,0107$ + 1,0042	$\bar{X} = 1,0099$ + 1,0039
"organ-gesunde Patienten	$\bar{X} = 1,0143$ + 1,0057	$\bar{X} = 1,0135$ + 1,0068	$\bar{X} = 1,0119$ + 1,0051	$\bar{X} = 1,0127$ + 1,0058	$\bar{X} = 1,0123$ + 1,0058	$\bar{X} = 1,0124$ + 1,0070	$\bar{X} = 1,0115$ + 1,0057	$\bar{X} = 1,0124$ + 1,0076	$\bar{X} = 1,0134$ + 1,0070	$\bar{X} = 1,0129$ + 1,0067

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals Kristallinoxalatausscheidung in mg/24 Stunden

Vor der Behandlung

Unter der Therapie mit Biomagnesin^R

Zeit-Gruppe	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Oxalat-stein-träger	$\bar{X} = 6,7$ + 5,9	$\bar{X} = 5,6$ + 2,7	$\bar{X} = 6,3$ + 5,6	$\bar{X} = 7,2$ + 6,3	$\bar{X} = 7,2$ + 6,7	$\bar{X} = 6,8$ + 4,2	$\bar{X} = 5,7$ + 3,1	$\bar{X} = 6,4$ + 3,8	$\bar{X} = 5,9$ + 3,8	$\bar{X} = 5,8$ + 3,6
"organ-gesunde Patienten	$\bar{X} = 6,5$ + 2,9	$\bar{X} = 5,8$ + 2,7	$\bar{X} = 6,4$ + 3,4	$\bar{X} = 6,0$ + 2,8	$\bar{X} = 5,8$ + 2,3	$\bar{X} = 5,8$ + 2,8	$\bar{X} = 5,3$ + 2,4	$\bar{X} = 5,0$ + 2,0	$\bar{X} = 5,0$ + 2,2	$\bar{X} = 5,4$ + 2,9

2. A. Auswertung der Ergebnisse

Die Auswertung des durch den Kurzzeitversuch erhaltenen Datenmaterials erfolgte mittels Varianzanalyse.

Gegeben waren folgende Faktoren:

a) Probandengruppen: gesunde Patienten

$$(n_1 = 40)$$

Patienten mit Oxalatsteinen

$$(n_2 = 30) \left[\text{Faktor A} \right]$$

b) Personen: Faktor B^(A)

c) Zeiten: Messungen zu zehn verschiedenen Zeitpunkten [Faktor C]

Anmerkung: Nach dem Zeitpunkt T_4 erhielten beide Gruppen täglich 3 x 2 Biomagnesin^R-Tabletten. Der Einfluß dieser Behandlung mußte eine Wechselwirkung zwischen den Faktoren A und C bewirken.

Die Zuordnung der Faktoren ist in der folgenden Tabelle gegeben.

Faktor	
A	fixed
B ^A	random
C	fixed

Für die Faktoren und ihre Kombination wurden die folgenden H_0 - und H_1 -Hypothesen formuliert:

H₀-Hypothesen für die Faktoren:

Faktor A: Die Meßergebnisse sind für beide Gruppen gleich.

Faktor C: Die Meßergebnisse sind für alle Zeitpunkte gleich.

H₀-Hypothese für die Wechselwirkung AC:

Die Tendenz der unterschiedlichen Meßergebnisse ist für beide Gruppen gleich.

Alternativhypothesen H₁ für die Faktoren und die Wechselwirkung (zweiseitige Alternativhypothese).

Faktor A: Die Meßergebnisse unterscheiden sich für beide Gruppen gleich.

Faktor C: Die Zeit hat einen Einfluß auf die Meßergebnisse.

Faktor AC: Die Meßergebnisse für beide Gruppen haben unterschiedliche zeitliche Tendenzen.

Die H₀-Hypothesen werden mit Hilfe des zugehörigen T-Tests überprüft (s.z.B. Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnis der Varianzanalyse für die pH- Werte.

Source of Variation	Sums of Squares	Degrees of Freedom	Sums of Mean Squares	F-Ratio
A	6,435	1	6,435	1,803
B(A)	242,7	68	3,569	./.
C	5,979	9	0,6643	2,031
AC	2,083	9	0,2314	0,7075
Rest	200,2	612	0,3271	./.

A = Probandengruppe: Gesunde n₁ = 40, Oxalatsteinträger n₂ = 30.

C = Messungen an 10 aufeinanderfolgenden Tagen.

Dabei werden die F-Werte (F-Ratio) der Faktoren berechnet aus:

$$A = \frac{MAQ_A}{MAQ_B^{(A)}}$$

$$C = \frac{MAQ_C}{MAQ_{Rest}}$$

$$AC = \frac{MAQ_C}{MAQ_{Rest}}$$

Die vorher formulierte H_0 -Hypothese wird abgelehnt, falls der errechnete F-Wert größer ist als der tabellarische F-Wert: $F(\nu_1, \nu_2, \alpha)$. Dabei ist der tabellarische F-Wert abhängig von der Anzahl der Freiheitsgrade des Zählers ν_1 , der Anzahl der Freiheitsgrade des Nenners ν_2 und der vorfestgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art $\alpha = 0,05$.

Für die in Tabelle 5 dargestellten Ergebnisse des Merkmals pH-Wert muß z.B. der mit den Freiheitsgraden $\nu_1 = 1$, $\nu_2 = 68$ errechnete F-Wert des Faktors A verglichen werden mit dem theoretischen F-Wert: $F(1, 68; 0,05) = 3.99$. Da der errechnete F-Wert kleiner als der theoretische F-Wert ist, kann die H_0 -Hypothese nicht abgelehnt werden.

Für die einzelnen untersuchten Merkmale wird die Annahme oder Ablehnung der H_0 -Hypothese in der Tabelle 6 wiedergegeben.

Tabelle 6: Berechneter und theoretischer F-Wert
für alle betrachteten Merkmale.

Faktor Merkmal	A (Gruppen) $\nu_1 = 1$ $\nu_2 = 68$	C (Zeiten) $\nu_1 = 9$ $\nu_2 = 612$	AC $\nu_1 = 9$ $\nu_2 = 612$	Theoretischer F-Wert $\alpha = 0.05$ $\nu_1 = 1$ $\nu_2 = 68$ $\nu_1 = 9$ $\nu_2 = 612$	
Urin	1.015	0.962	1.439	3.99	1.91
pH-Wert	1.803	2.031 ⁺	0.708	3.99	1.91
Spez.-Gew.	1.517	2.052 ⁺	0.825	3.99	1.91
Oxalataus.	1.042	2.061 ⁺	0.830	3.99	1.91

Die Ablehnung der H_0 -Hypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von $\alpha = 0.05$ wurde durch + gekennzeichnet.

Die H_0 -Hypothese konnte nur für den Faktor C (Zeiten) bei den Merkmalen: Ph, Spezifisches Gewicht, Kristalloxalatausscheidung, abgelehnt werden.

Es sollte nun überprüft werden, ob auch zwischen den einzelnen Zeitpunkten Unterschiede nachgewiesen werden können.

Mittels multipler Mittelwertvergleiche nach SCHEFFEE wurden die dazu notwendigen speziellen H_0 -Hypothesen überprüft.

H_0 : Die Gruppen i, j zu den Zeitpunkten t_i , t_j sind aus einer Grundgesamtheit (d.h. zwischen den Meßwerten, erhalten zum Zeitpunkt t_i bzw. t_j , besteht nur ein zufälliger Unterschied.

Die H_0 -Hypothese kann mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von $\alpha = 0,05$ abgelehnt werden, falls die Differenz der Mittelwerte größer

als die Grenze der zugehörigen Konfidenzintervalle ist.

Für alle drei Merkmale (Ph, Spez.-Gewicht, Kristall-oxalatausscheidung) konnte keine dieser H_0 -Hypothesen abgelehnt werden.

Da auch keine Wechselwirkung zwischen den Faktoren A und C (d.h. zwischen den Gruppen und den Zeiten) besteht, (siehe Tabelle 6), kann ein Einfluß durch die Gabe von Biomagnesium^R auf die Meßergebnisse nicht nachgewiesen werden.

Der zeitliche Verlauf der Meßergebnisse für die beiden Gruppen wird in den folgenden Graphiken dargestellt.

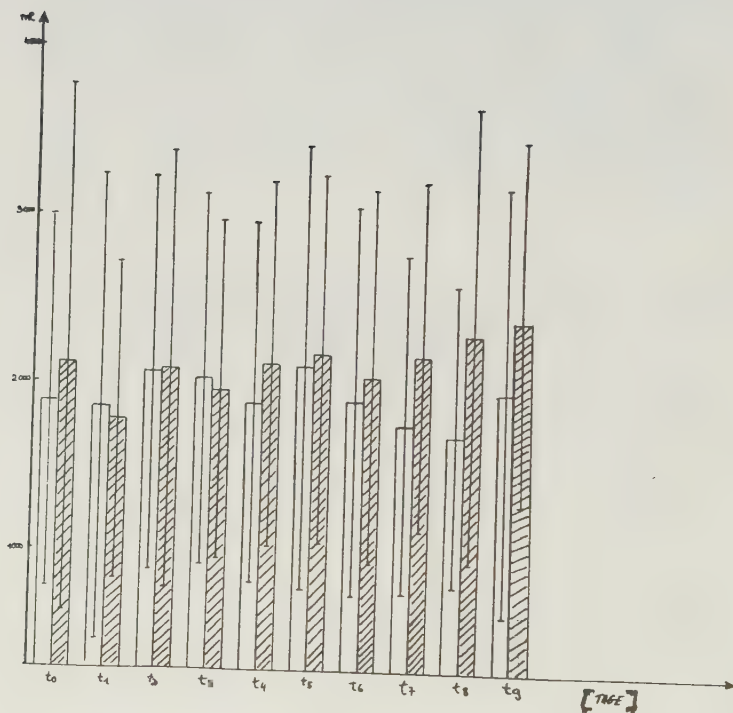


Abb. 6 Kurzzeitversuch: Urinmenge in ml/24 Stunden

- : "organgesunde" Personen ($n_1 = 40$)
 : Oxalatsteinträger ($n_2 = 30$)
 $\bar{x} \pm S$: Einfache Standardabweichung

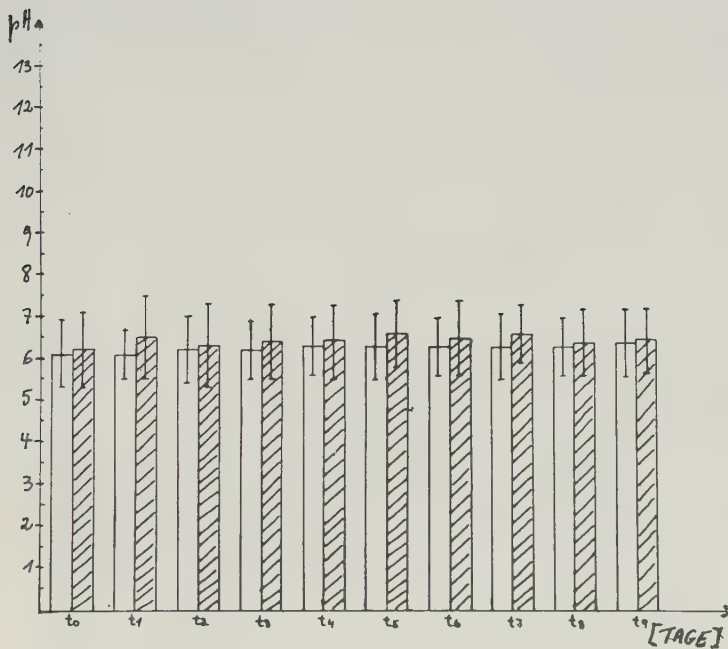


Abb. 7 Kurzzeitversuch: Harn-pH

$\bar{x} \pm s$: Einfache Standardabweichung



: "organgesunde" Personen ($n_1 = 40$)



: Oxalatsteinträger ($n_2 = 30$)

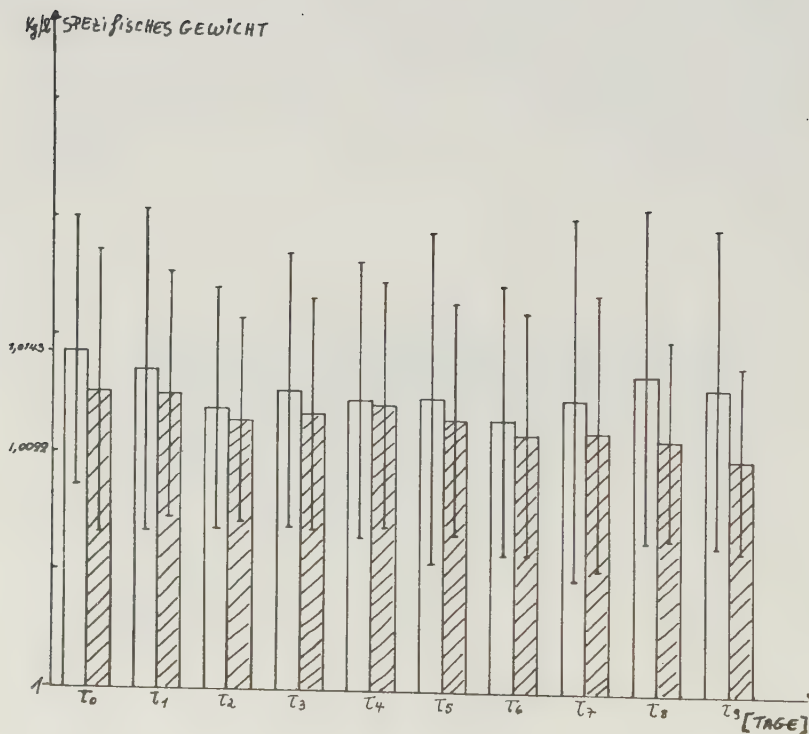


Abb. 8 Kurzzeitversuch: Spezifisches Gewicht (kg/l)

$\bar{X} \pm S$: Einfache Standardabweichung

 : "organgesunde" Personen (n₁ = 40)

 : Oxalatsteinträger (n₂ = 30)

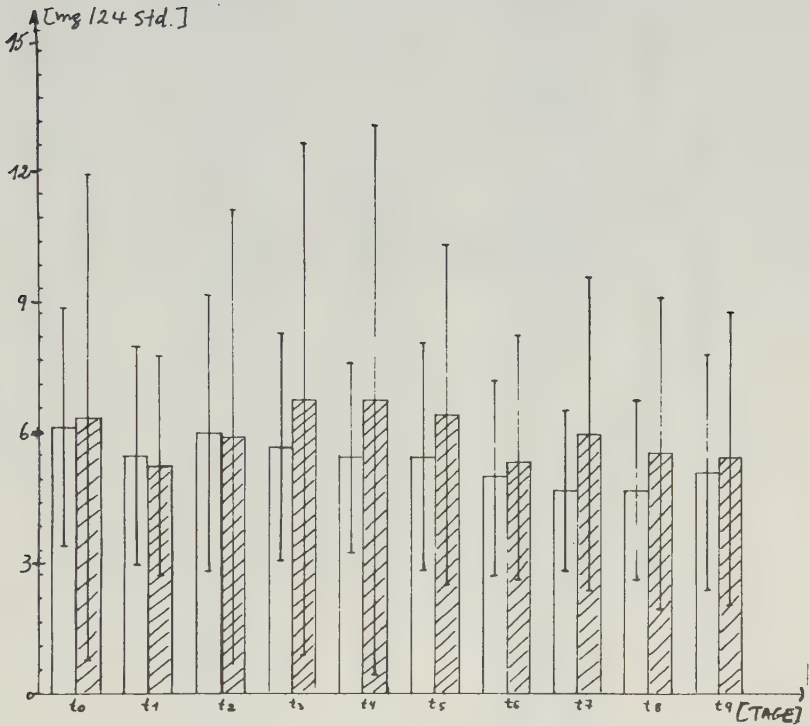


Abb. 9 Kurzzeitversuch: 24-Stunden-Kristallinoxalataus-
scheidung (mg)

$\bar{X} + S$: Einfache Standardabweichung



: "organgesunde" Personen ($n_1 = 40$)



: Oxalatsteinträger ($n_2 = 30$)

3. Ergebnisse des Langzeitversuchs

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals Urinmenge in ml

Vor der Behandlung		Nach einer Woche Therapie mit Biomagnesin ^R					Nach 3 Wochen Therapie mit Biomagnesin ^R				
Gruppe	Zeit	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Oxalat- stein- träger		$\bar{X} = 1290$ $\pm 510,9$	$\bar{X} = 1730$ $\pm 416,5$	$\bar{X} = 1610$ $\pm 936,2$	$\bar{X} = 1700$ ± 611	$\bar{X} = 1790$ $\pm 782,4$	$\bar{X} = 1585$ $\pm 851,8$	$\bar{X} = 1480$ $\pm 582,7$	$\bar{X} = 1365$ $\pm 438,5$	$\bar{X} = 1845$ $\pm 1070,9$	$\bar{X} = 1500$ $\pm 577,4$

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals pH-Wert

Vor der Behandlung		Nach 1 Woche Therapie mit Biomagnesin ^R					Nach 3 Wochen Therapie mit Biomagnesin ^R				
Gruppe	Zeit	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Oxalatstein-träger		$\bar{X} = 5,4$ $\pm 0,5$	$\bar{X} = 5,7$ $\pm 0,5$	$\bar{X} = 5,5$ $\pm 0,5$	$\bar{X} = 5,9$ $\pm 1,0$	$\bar{X} = 5,6$ $\pm 0,7$	$\bar{X} = 5,7$ $\pm 0,7$	$\bar{X} = 5,7$ $\pm 0,9$	$\bar{X} = 5,9$ $\pm 1,0$	$\bar{X} = 5,6$ $\pm 0,7$	$\bar{X} = 5,7$ $\pm 0,9$

Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals Spezifisches Gewicht in kg/l

zur der Behandlung nach 1 Woche Therapie mit Biomagnesium R nach 3 Wochen Therapie mit Biomagnesium R

Zeit- gruppe	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
al- ein- äger	$\bar{X} = 1,0158$ + 1,0061 - 1,0045	$\bar{X} = 1,0150$ + 1,0045 - 1,0070	$\bar{X} = 1,0162$ + 1,0070 - 1,0071	$\bar{X} = 1,0182$ + 1,0071 - 1,0062	$\bar{X} = 1,0176$ + 1,0053 - 1,0056	$\bar{X} = 1,0158$ + 1,0062 - 1,0056	$\bar{X} = 1,0180$ + 1,0056 - 1,0063	$\bar{X} = 1,0176$ + 1,0063 - 1,0050	$\bar{X} = 1,0160$ + 1,0050 - 1,0050	$\bar{X} = 1,0160$ + 1,0050 - 1,0050

Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte des Merkmals Kristallinoxalausscheidung in mg/24 Stunden

zur der Behandlung nach 1 Woche Therapie mit Biomagnesium R nach 3 Wochen Therapie mit Biomagnesium R

Zeit- gruppe	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
al- ein- äger	$\bar{X} = 12,7$ + 10,8 - 10,7	$\bar{X} = 10,7$ + 7,0 - 7,0	$\bar{X} = 11,7$ + 7,0 - 7,0	$\bar{X} = 8,0$ + 3,2 - 3,2	$\bar{X} = 6,4$ + 3,0 - 3,0	$\bar{X} = 7,9$ + 3,4 - 3,4	$\bar{X} = 6,7$ + 3,2 - 3,2	$\bar{X} = 6,1$ + 2,7 - 2,7	$\bar{X} = 6,8$ + 3,7 - 3,7	$\bar{X} = 7,0$ + 3,7 - 3,7

3. A Auswertung der Ergebnisse

Das zeitliche Verhalten der Meßwerte über eine Zeitspanne von 30 Tagen wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse untersucht. Dazu wurde die H_0 -Hypothese aufgestellt:

H_0 : Die Zeit hat keinen Einfluß auf die Ausprägung der Meßwerte.

Es zeigte sich, daß für die ersten drei Merkmale (Urinmenge, pH-Wert, Spezifisches Gewicht) die H_0 -Hypothese nicht abgelehnt werden konnte. (siehe Tabelle 11)

Tabelle 11: Berechneter und theoretischer F-Wert
für alle betrachteten Merkmale

Merkmal	berechneter F-Wert	theoretischer F-Wert $\alpha = 0,05$
Urin	0,23	3,98
pH-Wert	0,13	3,98
Spez.Wert	0,02	3,98
Oxalataussch.	6,9	3,98 ⁺

Die Ablehnung der H_0 -Hypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von $\alpha = 0,05$ wurde durch + gekennzeichnet.

Das zeitliche Verhalten der Oxalatausscheidung kann durch die Regressionsgerade $y = -0,1_t + 8,4$ wiedergegeben werden (t =Zeit, y =Oxalatausscheidung) (siehe Abb. 15).

Sie zeigt, daß für das vierte Merkmal (Kristallinoxalatausscheidung) die H_0 -Hypothese abgelehnt werden kann. Daraus ergibt sich eine gewisse Tendenz, wenn auch nur minimal $y=-0,1$, der Abnahme der Oxalatkristallausscheidung unter der Biomagnesin^R-Therapie.

Der zeitliche Verlauf der Meßergebnisse für alle vier Merkmale des Langzeitversuchs wird in den folgenden Graphiken dargestellt:

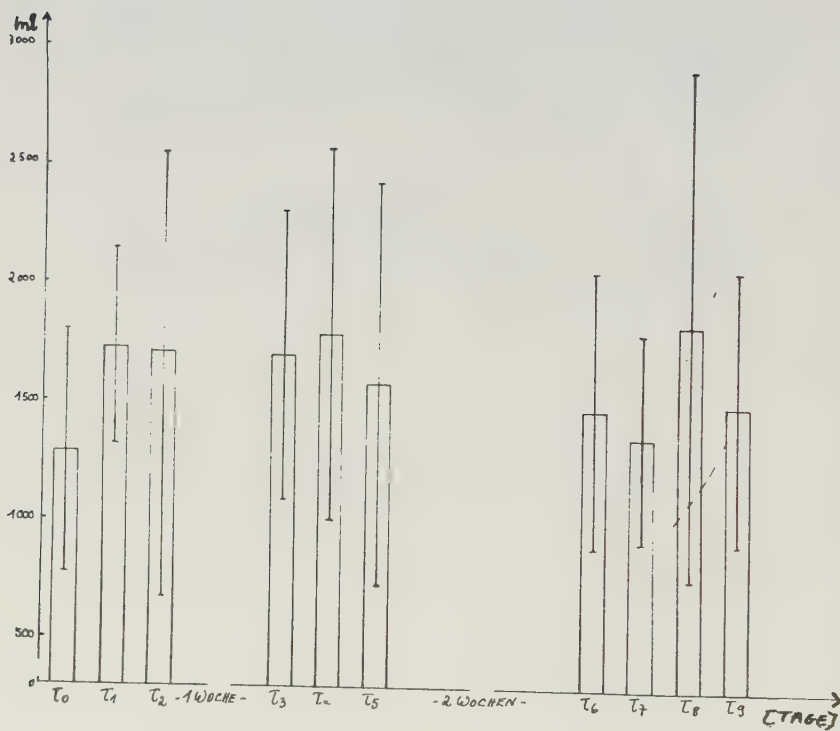


Abb. 10 Langzeitversuch: 24-Stunden-Urinmenge (ml)
 $\bar{X} \pm S$: einfache Standardabweichung
 Patienten mit Oxalatsteindiathese (n = 10)

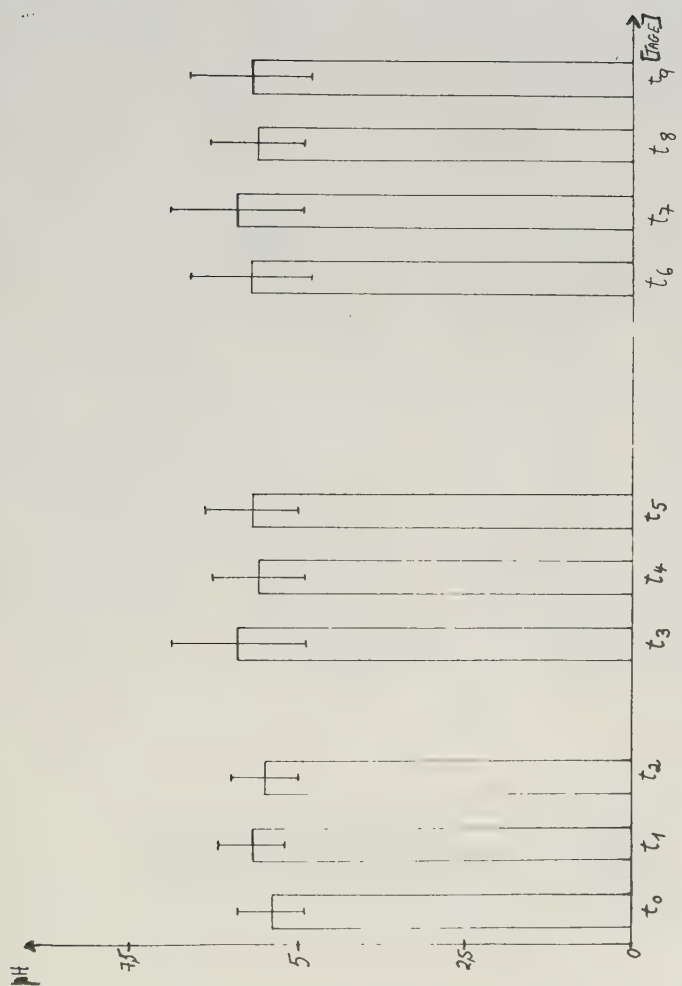


Abb. 11 Langzeitversuch: pH-Werte

$\bar{X} \pm S$: Einfache Standardabweichung
Patienten mit Oxalatsteindiathese (n = 10)

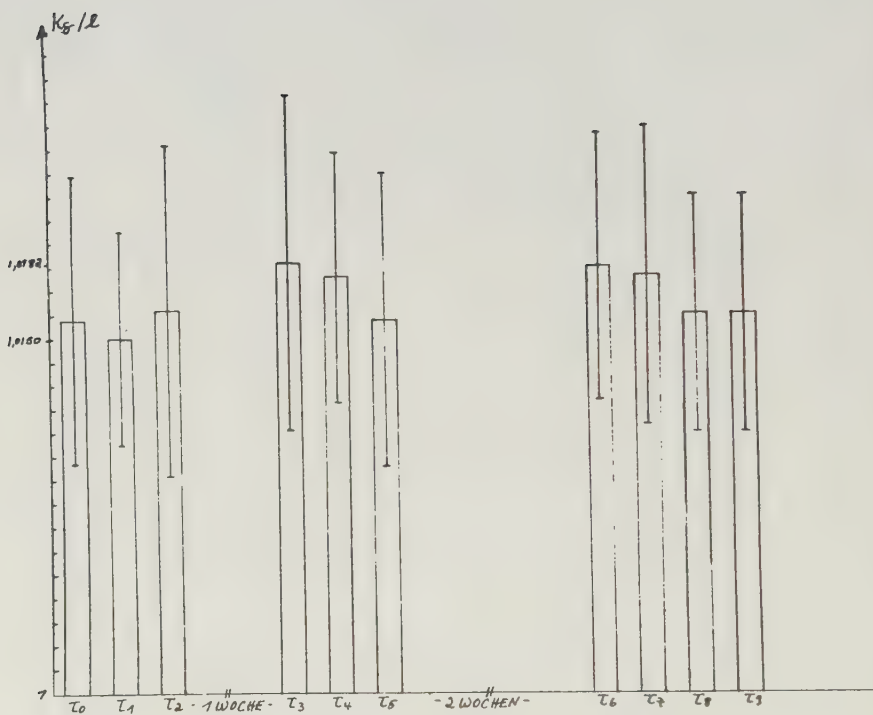


Abb. 12 Langzeitversuch: Spezifisches Gewicht (kg/l)
 $\bar{X} \pm S$: einfache Standardabweichung
 Patienten mit Oxalatsteindiathese (n = 10)

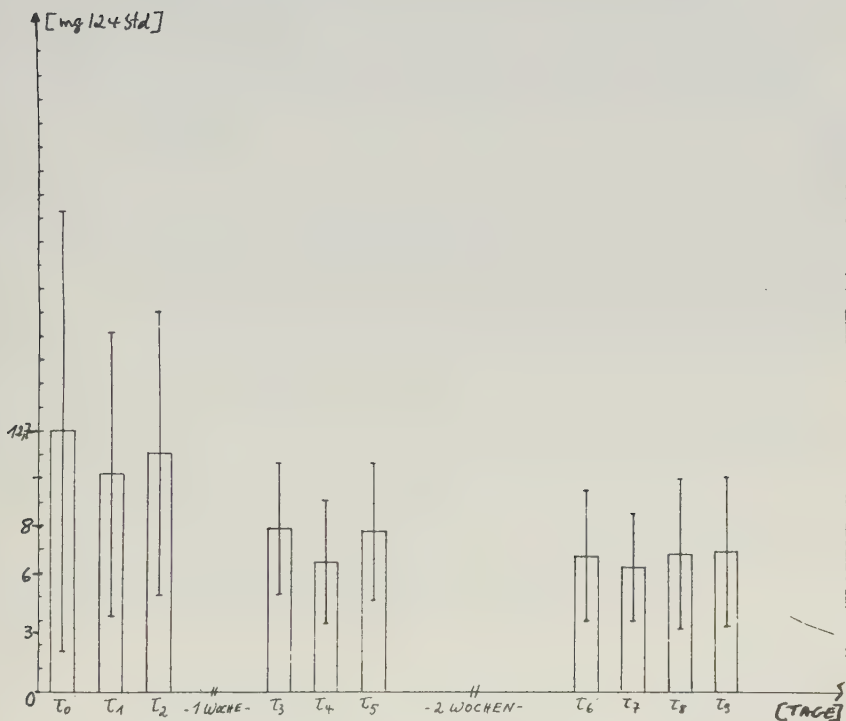


Abb. 13 Langzeitversuch: Kristallinoxalatausscheidung (in mg/24 Std.)
 $\bar{X} \pm S$: einfache Standardabweichung
 Patienten mit Oxalatsteindiathese (n = 10)

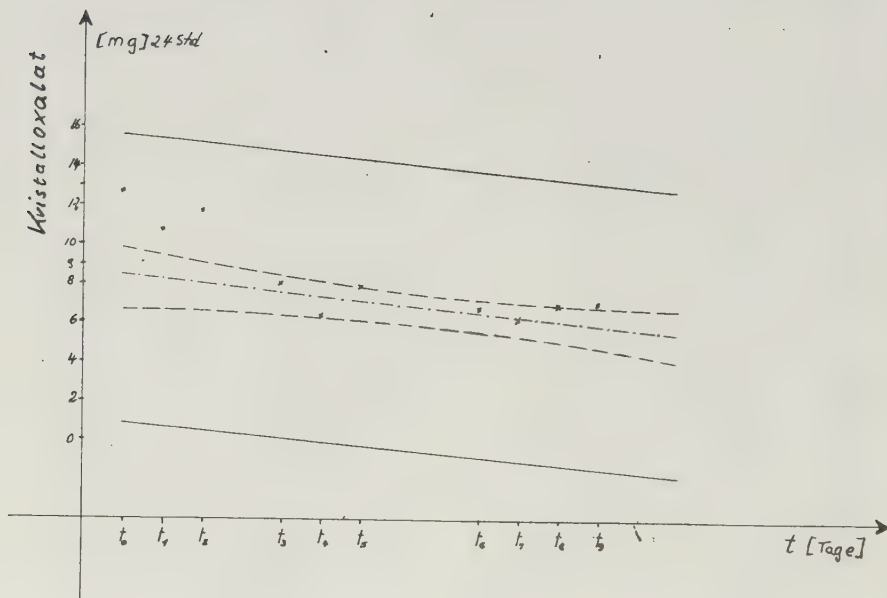


Abb. 14 Langzeitversuch: Regressionsgerade für die Kristallinoxalatausscheidung.
 Die Regressionsgerade wurde durch die Strichpunktlinie gekennzeichnet;
 die beiden gestrichelten Hyperbeln zeigen das 95 %ige Konfidenzintervall für die Regressionsgerade an;
 die beiden durchgezogenen Linien kennzeichnen das 95 %ige Toleranzintervall.

VI. Diskussion

Schon HAMMERSTEIN (1936) konnte durch Gabe von Magnesiumoxyd eine Abnahme der Kalziumoxalatausscheidung nachweisen. NIEDICK et al. berichteten 1958 über Patienten, die nach oraler Gabe von Mg^{++} weniger kristallines Oxalat ausschieden als vor der Behandlung und machten auf die Möglichkeit der prophylaktischen Anwendung des Mg^{++} aufmerksam.

Die medikamentöse Gabe von Biomagnesin^R wird in Betracht der wissenschaftlichen Studien der letzten Jahre mit wechselnden Erfolgen bei der Prophylaxe des Oxalatsteinleidens angewandt. Dies gab uns Anlaß, die Oxalatsteinträger unserer urologischen Abteilung zu untersuchen, um zu überprüfen, ob die Kristallinoxalatausscheidung im Harn tatsächlich durch Biomagnesin^R-Gabe zu beeinflussen ist. Diese Therapie gehört in unserer Klinik zu einem festen Bestandteil der Oxalatsteinprophylaxe.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unter dem Aspekt der Fragestellung auf Seite 3, so sind folgende Antworten zu geben:

In den ersten 5 Tagen nach der Einnahme von Biomagnesin^R ist keine signifikante Abnahme der Kristallinoxalatausscheidung zu verzeichnen.

Nach einer dreiwöchigen Therapie deutet sich eine geringe Tendenz zur Verminderung der Oxalatkrystallausscheidung an.

Entgegen allen Erwartungen können wir anhand unserer Versuchsergebnisse die Erfolge mehrerer Autoren (DULCE, LJUNGGREN, MELNICK, FLEISCH u.a.) nicht bestätigen.

Aufgrund dieser Ergebnisse kommen wir zu dem Schluß, daß im Hinblick auf die sehr ausgeprägte Kristallisationsneigung von Calciumoxalat die Quantität der aus-

geschiedenen Kristallinkalziumoxalate nicht von der Menge der im Urin befindlichen anorganischen Steinbilder, sondern von der Ausscheidung von Kristallisationskernen abhängig ist. Dabei kann es sich sowohl um Zentren abgeschilfter Epithelien als auch um Bakterienkonglomerate handeln.

Dies würde sowohl die allgemein anerkannte Bedeutung der Harninfektionen für die Steinentstehung als auch die Theorie von Randall stützen, die besagt: "Die Steinbildung setzt eine Läsion der Nierenpapillen voraus und durch Ablagerungen von Kalk kommt es zur Bildung der sog. 'Kalkplaques'. Infolge Verlust der Epithelschicht sowie Absetzen von Urinkristallen und Salzen entwickeln sich die Konkreme." "

VII. Zusammenfassung

Anhand dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, halbquantitativ die Kristallinoxalatausscheidung im 24-Stunden-Harn vor und nach einer Biomagnesium^R-Therapie zu ermitteln.

Zu diesem Zweck wurden zwei Reihenuntersuchungen durchgeführt:

- Ein Kurzzeitversuch an 10 aufeinanderfolgenden Tagen mit insgesamt 70 Patienten, darunter 30 mit erwiesenem Kalziumoxalatsteinleiden und - zum Vergleich - 40 "organgesunde" Personen.
- Ein Langzeitversuch über einen Zeitraum von 30 Tagen mit 10 ambulanten Personen mit bekannter Oxalatsteindiathese.

Bei allen Untersuchten wurde die Kristallinoxalatausscheidung im 24-Stunden-Harn mittels Harnsiebungsmethode und anschließender manganometrischer Titration bestimmt.

Wir kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

- 1.) Es besteht kein Unterschied in der Ausscheidung von Oxalatkristallen zwischen gesunden und Oxalatsteinträgern.
- 2.) Bei unserem Kurzzeitversuch kam es unter der Therapie mit Biomagnesium^R zu keiner signifikanten Abnahme der Kristallinoxalatausscheidung im Harn.
- 3.) Bei dem Langzeitversuch zeigte sich nach einer Behandlungsdauer von etwa 3 Wochen eine Tendenz zur Verminderung der Kristallinoxalatausscheidung im 24-Stunden-Harn.

VIII. Literaturverzeichnis

- Alken, C.E.
Hermann, G. : Untersuchungen über die Urolithiasis unter besonderer Berücksichtigung der Bevölkerungsstatistik.
Uro. int. 4, 336-353 (1957)
- Bastian, H.P.
Brühl, P. : Rezidivprophylaxe beim Harnsteinleiden.
Münch.med.Wschr. 115, 2079-2083 (1973)
- Berariu, R.
Băltescu, Val.
Proinov, J.
Cătănă, R. : Untersuchungen über Störungen des Mineralstoffwechsels bei Oxalaturolithiasis und deren Ausgleich.
Urol.int. 21, 338-352 (1966)
- Boshamer, K. : Klinische Untersuchungen zur Harnsteinbildung.
Z. Urol. 48, (1955)
- Bressel, M.
Hoppe-Seyler, G.F.
Horn, H.-D. : Diagnostik und konservative Therapie der Urolithiasis.
Der Internist, Jhrg. 9, 5 184-195 (1968)
- Brosig, W.
Kollwitz, A.-A. : Die medikamentöse Behandlung der Urolithiasis
Urologe 1, 223-232 (1962)
- Burchardt, P.
Reinecke, F. : Grundlagen einer gezielten Harnsteinprophylaxe.
Dtsch.med.Wschr. 101, 1326-1330 (1976)
- Dosch, W. : Genese und Wachstum von Harnsteinen aus: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Bd.5, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1975, 67 - 83
- Dosch, W. : Mineralogische Grundlagen der Harnsteinbildung.
Med.Welt, 29, 2, 39-43 (1978)
- Dulce, H.-J. : Harnsteine und Ernährung.
Urologe, 1, 233-238 (1962)

- Eisen, M.
Altrock, K. : Wesentliche diagnostische und
therapeutische Gesichtspunkte
aus der Steinsprechstunde.
Nieren- u. Hochdruckkrankheiten,
3, 129-135 (1974)
- Fleisch, H. : Some new Concepts on the
pathogenesis and the Treatment
of Urolithiasis.
Urol. int. 19, 372-389 (1965)
- Fleisch, H. : Mechanismen der Harnsteinbildung.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
3, 112-115 (1974)
- Garke, P.
Terhorst, B.. : Renale Elektrolytveränderungen
durch Allopurinol.
Urologe A 13, 166-167 (1974)
- Hienzsch, E.
Schneider, H.-J. : Der Harnstein.
VEB Gustav Fischer Verlag,
Jena, 1973
- Kallistratos, G. : Experimentelle und klinische
Aspekte der konservativen Behandlung
der Nephrolithiasis.
Med. Welt 23, 843-851 (1972)
- Kallistratos, G. : Physicochemical Principles and
clinical Results concerning the
conservative Treatment of Kidney
Stones.
Urol. int. 29, 93-113 (1974)
- Kallistratos, G. : Aufbau einer Nierensteinprophylaxe
durch Beeinflussung einiger patho-
physiologischer Vorgänge.
Aus: Fortschritte der Urologie und
Nephrologie, Bd.5,
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,
Darmstadt 1975, 169 - 182
- Kisters, R.
Terhorst, B. : Harnsteinanalyse durch Infrarot-
spektroskopie.
Urologe 13, 85-89 (1973)
- Knappwost, A.
Fraber, R. : Theoretische Grundlagen und Praxis
einer verlässlichen Oxalatbestimmung
im Harn.
Aus: Fortschritte der Urologie und
Nephrologie, Bd.9,
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,
Darmstadt 1977, 139 - 141

- Ljunggren, E. : Die prophylaktische Behandlung von Oxalatsteinen
Z. Urol. 58, 507-512 (1965)
- Lutzeyer, W. : Möglichkeiten der Prophylaxe beim Oxalatsteinleiden.
Terhorst, B. III. Jenaer Harnsteinsymposium
1972, 191 - 202
- May, P. : Konservative Behandlung und Prophylaxe von Harnsteinleiden.
Schindler, E. Dtsch. Ärzteblatt 6, 371-375
(1974)
- Melnick, J. : Magnesium Therapy for recurring Calcium oxalate Urinary Calculi
Landes, R.R. J. Urol. 105, 119-122 (1971)
Hoffmann, A.
Burch, J.F.
- Niedieck, B. : Chemische und morphologische Untersuchungen am Harnoxalat des Menschen.
Sengbusch, R.v. Urol. int. 7, 309-318 (1958)
Timmermann, A.
- Philipsborn, H.V. : Zur Harnsteinbildung aus der Sicht des Mineralogen.
Urol. int. 7, 28-47 (1958)
- Randall, A. : The origin and growth of renal calculi.
Ann. Surg. 105, 1009-1027 (1937)
- Rugendorff, E.W. : Zur Kalziumoxalat-Harnsteinprophylaxe mit Magnesium.
Covaliu, T. Z. Urol. 58, 341-344 (1965)
- Schneider, H.-J. : Der Magnesiumstoffwechsel beim Harnsteinleiden und seine Bedeutung für Pathogenese und Therapie.
Hesse, A. III. Jenaer Harnsteinsymposium
Anke, M. 1972, 103 - 115
- Schwille, P.O. : Bemerkungen zur Epidemiologie und Pathophysiologie der Urolithiasis.
Med.Welt 29, 2, 44-46 (1978)

- Sengbusch, R.v.
Timmermann, A. : Das kristalline Kalziumoxalat
im menschlichen Harn und seine
Beziehung zur Oxalatsteinbildung.
Urol. int. 4, 76-95 (1957)
- Sengbusch, R.v.
Timmermann, A. : Die Bildung von Kalziumoxalat-
mikrosteinen im menschlichen
Harn und ihre Veränderung durch
diätetische und medikamentöse
Maßnahmen.
Urol. int. 5, 218-231 (1957)
- Staehler, W.
Völter, D.
Ziegler, H.
Braun, W.D. : Die Urolithiasis.
Med. Welt 25, 3-22 (1974)
- Straffon, R.A.
Higgins, C.C. : Urolithiasis.
Urology Vol.1, 687-745 (1970)
- Terhorst, B.
Lutzeyer, W. : Möglichkeiten der medikamen-
tösen Oxalatsteinprophylaxe.
Z. Urol. 11, 815-825 (1972)
- Terhorst, B.
Jonas, D. : Magnesiumstoffwechsel bei Harn-
steinkranken.
Aus: Fortschritte der Urologie
und Nephrologie, Bd.4,
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,
Darmstadt, 1974, 81 - 85
- Tschöpe, W.
Beck, C.
Christ, D.
Schmidt-Gayk, H.
Ritz, E. : Pathogenese und medikamentöse
Rezidivprophylaxe der Kalzium-
oxalat-Nephrolithiasis.
Klinikerzt, 8, 37-43 (1979)
- Vahlensieck, W. : Konservative Therapie der Uro-
lithiasis.
Med. Welt, 29, 2, 49-52 (1978)
- William, C.T. Jr. : Clinical Concepts of Renal
Calculous Disease.
J. Urol. 113, 423-432 (1975)
- Wüstenberg, P.-W. : Der Stoffwechsel des Magnesiums
aus nephrologischer Sicht
(Übersicht).
Z. Urol.4, 241-257 (1972)

Lebenslauf

Am 21. Juni 1949 wurde ich, Marie-Julie Roy, als viertes Kind des Lehrers Ernest C. Roy und seiner Ehefrau Anita geb. Excellent, in Port-au-Prince/Haiti geboren.

In Port-au-Prince besuchte ich von 1955 bis 1962 die Volksschule. Nach bestandenen "Certificat d'études primaires" war ich von 1962 - 1964 Schülerin des Gymnasiums "Collège St. Pierre" in Port-au-Prince (Haiti).

Meine Oberschulzeit setzte ich ab 1964 in Kinshasa/Zaire fort, wo mein Vater im Auftrag der Unesco als Lehrer tätig war. Dort legte ich im Sommer 1969 das Staatsabitur ab.

Nach bestandenen Sprachkurs im Goethe-Institut/Blaubeuren begann ich im Wintersemester 1970/71 mit dem Medizinstudium in Gießen. - Alle Semester studierte ich ausnahmslos in Gießen.

Am 16. Dezember 1976 schloß ich das Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität Gießen mit dem Staatsexamen ab.

Vom 15. März bis 15. Juli 1977 war ich Medizinalassistentin an der Urologischen Abteilung der Justus-Liebig-Universität Gießen, danach vom 1. August 1977 bis 31. Januar 1978 im St. Agnes-Hospital in Bocholt auf der Chirurgischen Abteilung. Vom 1. Februar 1978 bis 31. Juli 1978 war ich Medizinalassistentin im Lukas-Krankenhaus in Gronau auf der inneren Abteilung. Die Approbation wurde mir am 30. Mai 1978 erteilt.

Seit dem 1. Oktober 1978 bin ich Assistenzärztin in der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses Emden.

Herrn Prof. Dr. med. C.F. Rothauge danke ich für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Diplom-Mathematiker Bödecker für die Beratung beim Lösen statistischer Probleme, sowie Herrn Diplom-Physiker Kraushaar, der mir jederzeit so freundlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

DRUCK:
DKD-Druck-und Kopierdienst GmbH
6300 Giessen, Frankfurter Str. 22
Tel. 0641 / 71878